Aus der Abteilung für Laboratoriumsdiagnostik
von Hormon- und Stoffwechselstörungen
Direktor: Professor Dr. D. Gupta
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Zusammenhänge zwischen Gonadotropinspiegeln nach LHRH–Injektion bei Knaben und der anatomisch-topographischen Lage der Hoden

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

HANS–JOACHIM ZOTZMANN
aus Liebenau

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548922_0074

Aus der Abteilung für Laboratoriumsdiagnostik
von Hormon- und Stoffwechselstörungen
Direktor: Professor Dr. D. Gupta
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Zusammenhänge zwischen Gonadotropinspiegeln nach LHRH–Injektion bei Knaben und der anatomisch-topographischen Lage der Hoden

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

HANS–JOACHIM ZOTZMANN
aus Liebenau

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
Berichterstatter:	Privat–Dozent Dr. K. Rager (Professor Dr. D. Gupta)

gedruckt bei H.-J. Köhler, Reprografischer Betrieb , 7400 Tübingen, Neue Str. 11

Herrn Prof. Dr. med. J. R. Bierich, möchte ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes danken, ebenso Herrn Prof. Dr. med. D. Gupta für die Stellung des Themas. Für wertvolle Anregungen bei der Durchführung der Arbeit, danke ich Herrn Dr. med. K. Rager und Herrn Dr. med. A. Attanasio, sowie Herrn Dipl. bio. M. Eichner. Der freundlichen Unterstützung durch die Ärzte der Abtlg. für Kinderchirurgie der Chirurgischen Klinik, herzlichen Dank.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung S. 2

2. Methode und Materialien S. 5

2.1. Der Hormontest S. 5

2.2. Die Radioimmunoassay-Methode S. 9

3. Standard-Kurven für LH und FSH S. 14

4. Meßergebnissse für Plasma-LH und FSH-Konzentrationen S. 18

5. Graphische Darstellung der Mittelwerte für LH und FSH S. 21

6. Ergebnisse der körperlichen Untersuchungen S. 23

7. Die intraoperativen Befunde S. 24

8. Ergebnisse S. 26

8.1. Ergebnisse der Hormontests S. 26

8.2. Befunde zur Hodengröße S. 30

8.3. Intraoperative Befunde S. 32

9. Diskussion S. 35

1o. Zusammenfassung S. 41

11. Literaturverzeichnis S. 42

1. EINLEITUNG

Ein häufiger Befund bei der Untersuchung von Kleinkindern und wenn auch im geringerem Maße, bei der Einstellungsuntersuchung von Jugendlichen, ist bei Jungen der ein- oder beidseitige Hodenhochstand. Der Descensus des Testes findet normalerweise in den letzten zwei Schwangerschaftsmonaten statt. Trotzdem findet man bei Neugeborenen zu etwa 4 - 10 % einen Maldescensus und am Ende des 1. Lebensjahres wird ein Hodenhochstand noch zu ca. 2 % festgestellt (7).

Die Diagnose Hodenhochstand, ist lediglich eine klin.-topographische Feststellung und erklärt keineswegs die äthiologischen Faktoren bei Maldescensus. Da jedoch die Fertilität dieser Patienten in einem beträchtlichen Maße auch nach der Normalisierung der Hodenlage vermindert ist, sind nach weiteren Ursachen und Zusammenhängen zu suchen.
Seit längerer Zeit ist das Vorgehen bei der Diagnosestellung, wie auch bei der Therapie des Hodenhochstandes dasselbe geblieben. Maßgebend für die Einteilung der Hodenentwicklungsstörung ist die topographische Lage des Hodens.
Wenn der Hoden in das Scrotum descendiert ist, sich jedoch auf Grund eines ausgeprägten Cremasterreflexes zum Anulus externus zurückzieht, spricht man vom Wander- oder Pendelhoden. Diese physiologische Variante ist nicht behandlungsbedürftig, sie muß jedoch vom Gleithoden und dem mobilen Leistenhoden abgegrenzt werden. Hier liegt der Hoden vor dem äußeren Leistenring oder im Leistenkanal und läßt sich in das Scrotum luxieren. Vom Leisten- oder Inguinalhoden spricht man, wenn er innerhalb des Leistenkanals palpiert wird.

Die Bezeichnung wird dann verwendet, wenn ein- oder beidseitig kein Hoden palpiert wird. Allerdings liegt in einigen Fällen ein Bauchhoden vor; gelegentlich kann es sich auch um eine Anorchie handeln. Zur Differenzierung von Anorchie und den anderen Formen des Kryptorchismus, wird ein HCG-Test angesetzt. Im allgeneinen wird 3 x 1500 I.E. HCG im. jeden zweiten Tag eine Injektion verabreicht. Der retinierte Hoden besitzt die Fähigkeit, auf das HCG mit einer gesteigerten Testosteronproduktion zu antworten. Eine Erhöhung der Testosteronausscheidung im Urin oder im Plasma, deutet auf das Vorhandensein von Hodengewebe hin. Eine HCG-Behandlung scheint für die spätere Fertilität von großer Bedeutung zu sein (12, 13). Mehr als 70% der mit HCG vor der Pubertät erfolgreich behandelten (1) Patienten sind fertil; dies gilt für beidseitigen Hodenhochstand. Die Patienten, die mit HCG ohne Erfolg behandelt- und anschließend operiert wurden, erreichten eine Fertilität von nur 20 - 30%. Beim einseitigen Maldescensus ist die Prognose besser, da wahrscheinlich ein intakter Hoden für die Zeugungsfähigkeit ausreicht. Gute Aussichten auf die spätere Fertilität ergeben sich im wesentlichen nur bei frühzeitiger Behandlung, d.h. wenn der Hoden zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr ins Scrotum verlagert wird (12, 22, 25). Später wird der Spermatogonienschwund irreversibel. Es tritt außerdem eine Einengung des Tubuluslumen ein. Es kann zur vollständigen Hyalinisierung des tubulären Apparates kommen. Auch in den Leydigschen Zellen treten Veränderungen auf (31). Da der Hoden auf die HCG-Kur durch den LH- Stimulus mit einer erhöhten Testosteronproduktion reagiert, kann man davon ausgehen, daß die Funktion der Leydig Zellen nicht gestört ist. Es haben sich jedoch Hinweise auf einen veränderten

Androgenmetabolismus gegeben.
Mit der Einführung des LHRH-Testes, ist es möglich geworden, hormonelle Störungen frühzeitig zu erkennen Hierdurch kann gezeigt werden, daß es hypo-, normo- und hypergonadotrope Patienten gibt. Diese Unterscheidung ist von größter prognostischer Bedeutung. So wird zum Beispiel bei einem hypogonadotropen Patienten eine primäre Hodenschädigung nicht sehr wahrscheinlich sein, während es beim hypergonadotropen Patienten möglich ist.
Neben anderen Ursachen spielen mechanische Faktoren für den Hodenhochstand eine wichtige Rolle. Zum Beispiel ein verschlossener Scrotaleingang, ein abnormal ansetzendes Gubernaculum Testis, ein zu kurzer Samenstrang oder Gefäße, können den Descensus des Hoden verhindern. Es ist bisher ungeklärt, wodurch solche Descensusstörungen entstehen können und ob sie Ausdruck einer primär fehlerhaften Hodenanlage sind oder ob ein ungenügender Stimulus durch Gonadotropine während der Schwangerschaft dazu geführt hat. Nach LHRH-Inj. treten zum Teil pathologisch veränderte Gonadotropinspiegel auf. Es erheben sich die Fragen: Sind diese Veränderungen primärer oder sekundärer Natur? Welche Zusammenhänge bestehen zwischen der anatomisch-topographischen Lage des Hoden und der Gonadotropinspiegel? Welche Aussagen können über Prognose und Therapie gemacht werden?

2. METHODE und MATERIALIEN

2.1. Der Hormontest

Für diesen hormonellen Test wurden Knaben im Alter von 3,5 - 14 Jahren ausgewählt. In allen Fällen wurde die Einwilligung der Eltern eingeholt. Den Knaben wurde eine Braunüle 0,5 in eine Kubital-Vene gelegt. Um die Basal-Spiegel von LH und FSH zu bestimmen, wurde ca. 2 ml Blut entnommen. Anschließend wurde LHRH (Hoechst) im Bolus i. v. injiziert. Die verabreichte Menge wurde mittels eines Normogrammes zur Berechnung der Körperoberfläche bei Kindern bestimmt. Die Dosis betrug 50 ug/m^2. Nach der Injektion wurden im Abstand von 10, 20, 30, 60 und 90 Minuten, durch die Braunüle Blutproben von je 2 ml entnommen. Jede dieser Proben wurde mit 2 Tropfen Heparin (Liquemin, Roche) ungerinnbar gemacht. Um die Braunüle während dieser Zeit offen zu halten, wurde zwischen den einzelnen Blutentnahmen ca. 150 ml einer 0,9 %igen NaCl-Lösung sehr langsam infundiert. Die Blutproben wurden anschließend sofort zentrifugiert und das gewonnene Plasma bei -20°C für den Radioimmunoassay eingefroren. Die LHRH-Injektion wurde in allen Fällen gut toleriert und es traten keinerlei Nebenwirkungen auf.

Um das Knochenalter der Kinder zu bestimmen, wurden Röntgenaufnahmen der Hand gemacht und nach Greulich und Pyle (10) ausgewertet.

Die Hodengröße wurde mittels eines Orchidometers bestimmt und durch die intraoperativ gewonnenen Befunde der Funikuloorchidolyse vervollständigt.

2.1.1. Chemikalien

1. BERINGWERKE, Marburg/Lahn
   Rinderserumalbumin

2. FARBWERKE HOECHST AG, Frankfurt-Hoechst
   Synthetische LH-RH

3. Fa. MERCK, Darmstadt

Äthanol	Nr. 972
Äther	Nr. 921
Äthylendinitrilotetraessigsäure	Nr. 8418
Bromphenolblau	Nr. 8122
Chloramin T (Trihydrat)	Nr. 2426
Chloroform	Nr. 2445
Dinatriumhydrogenphosphat x 2 H_2O	Nr. 6580
Dihydrotestosteron	Nr. 3685
Kaliumjodid neutral	Nr. 5043
Natriumchlorid	Nr. 6404
Natriumdihydrogenphosphat x 2 H_2O	Nr. 6345
Natriumpyrosulfit	Nr. 6528

4. NATIONAL INSTITUTE OF ARTHRITIS AND METABOLIC DISEASES AND DISORDERS (NIAMDD), Bethesda MD., USA
   Purified Rat Luteinizing Hormone
   (NIAMDD-Rat LH-I-3)
   Antiserum to Rat Luteinizing Hormone
   (NIAMDD-Anti-Rat LH Serum-1)
   Reference Preparation
   (NIAMDD-Rat LH-RP-1)
   Purified Rat Follicle Stimulating Hormone
   (NIAMDD-Rat FSH-I-1)
   Antiserum to Rat Follicle Stimulating Hormone
   (NIAMDD-Anti-Rat FSH Serum-6)

Reference Preparation
(NIAMDD-Rat FSH-RP-1)

5. RADIOCHEMICAL CENTRE, Amersham & Buchler, Frankfurt
   Jod-125 (Na-Salz) IMS. 30

6. WELLCOME REAGENTS Ltd., Beckenham, England
   Precipitating Serum for Radioimmunoassay
   (Anti-Rabbit-Gamma-Globulin)
   Rabbit Serum Inactivated

7. Fa. SERVA-FEINBIOCHEMIKA, Heidelberg
   Saccharose reinst Nr. 35580
   Äthylmercurithiosalicylsäure Nr. 11375

8. Fa. PFRIMMER & CO., Pharmazeutische Werke, Erlangen
   Kochsalz, 0,9% NaCl; 250 ml

9. Fa. BRAUN MELSUNGEN AG,
   a. Braunüle V-Lok, Viggo
   b. Intrafix Air Luer-Lok

hergestellte Lösungen:

1. Assaypuffer: pH 7,6
   Elutionspuffer für die Jodierung
   + 18,6 g EDTA
   + 30 ml Rabbitserum
   ad 1 l H_2O dest.

2. 2%-BSA Lsg.:
   2 g Rinderserumalbumin in Elutionspuffer
   für die Jodierung

3. Diluent:
   Elutionspuffer für die Jodierung pH 7,6
   + 1 % Rinderserumalbumin

4. Elutionspuffer für die Jodierung pH 7,6

13,2 ml 0,1 M $NaH_2PO_4 \times 2H_2O$
+86,8 ml 0,1 M $Na_2HPO_4 \times 2H_2O$
+ 8,7 g NaCl = 0,15 M
+100 mg Merthiolat = 0,01 %
ad 1 l H_2O dest. = 0,01 M Phosphatpuffer

5. Sehadex-Säulen:

a. 5-6 g Sephadex G-75 mit destilliertem Wasser oder 0,01 M Phosphatpuffer ca. 60 Minuten kochen oder über Nacht quellen lassen
b. erkalten lassen
c. Säule in gewünschte Höhe füllen
d. mit 0,01 M Phosphatpuffer 2-3 mal eluieren
e. mit 2% Rinderserumalbumin in Phosphatpuffer äquilibrieren

6. Stammpuffer

3,45 g $NaH_2PO \times 2H_2O$
+ 0,8737 g $Na_2HPO_4 \times 2H_2O$
pH Angleich mit 1 N NaOH
ad 500 ml H_2O dest.

7. Transferlösung:

1 % KJ
+ 16 % Sucrose in P 1
+ Bromphenolblau (Spur)

2.2. Die Radioimmunoassay-Methode

Die quantitative Bestimmung geringer Konzentrationen von Proteohormonen, wird durch den Radioimmunoassay ermöglicht. Diese Hormone ohne spezifische chemische Gruppen, wären in einem eiweißhaltigen Milieu, wie dem Blutplasma, durch chemische Reaktionen nicht bestimmbar.

Bis zum Jahre 1970 wurden diese Hormone und deren Mengen, durch ihre Wirkung auf Versuchstiere untersucht. Die Standardisierung der Methode war demnach der Bioassay, der jedoch zu unempfindlich für Konzentrationen im physiologischen Bereich war, so daß Ergebnisse nicht zu reproduzieren waren.
Die Radioimmunoassay-Methode wurde von verschiedenen Autoren entwickelt und beschrieben. Sie geht davon aus, daß die antigenen Eigenschaften des tierischen Eiweißes von hochspezifischen globulären Proteinmolekülen, den Antikörpern erkannt werden. Das Antigen (Proteohormon) und der Antikörper reagieren miteinander in einer Komplexbildungsreaktion. Durch die Größe dieses Komplexes, nach der Reaktion mit dem 2. Antikörper, ist eine physikalische Trennung durch Zentrifugieren von anderen Proteinen möglich.
Die Austauschbarkeit des Antigens gegen ein radioaktiv markiertes Antigen macht man sich zu Nutzen bei der Bildung eines Antigen-Antiköperkomplexes. Auf diese Weise ist es auch möglich physiologische Konzentrationen von Proteohormonen zu bestimmen. In einem Radioimmuno-System besteht also ein Konkurrenzverhalten zwischen den zu bestimmenden kalten, unmarkierten- und dem radioaktiv markierten Hormon, um die Bindungsstelle des spezifischen Antikörpers.

$$\underset{\text{kaltes Hormon}}{^{125}\text{J-Hormon (F)}} + \text{Antikörper (AB)} \rightleftharpoons \underset{\text{kaltes Hormon-AB}}{^{125}\text{J-Hormon (B)}} +$$

Wird einem System von radioaktivem Antigen (F) und Antikörper noch kaltes Hormon zugegeben, so wird das Verhältnis von freiem markiertem Hormon (F) zu gebundenem markiertem Hormon (B), zu Gunsten von freiem radioaktivem Hormon (F) verschoben. Der Quotient B:F wird also kleiner.

Die Menge eines Hormons in einer Probe wird im gleichen Ansatz durch den Vergleich mit Standardverdünnungen mit bekannten Konzentrationen von unmarkiertem Hormon bestimmt. Das Ergebnis diese zweiten Ansatzes ist die Standardkurve. Mit steigender Konzentration wird das Verhältnis B:F kleiner; dieses wird graphisch aufgetragen.

2.2.1 Jodierung des Hormons (Chloramin-T-Methode)

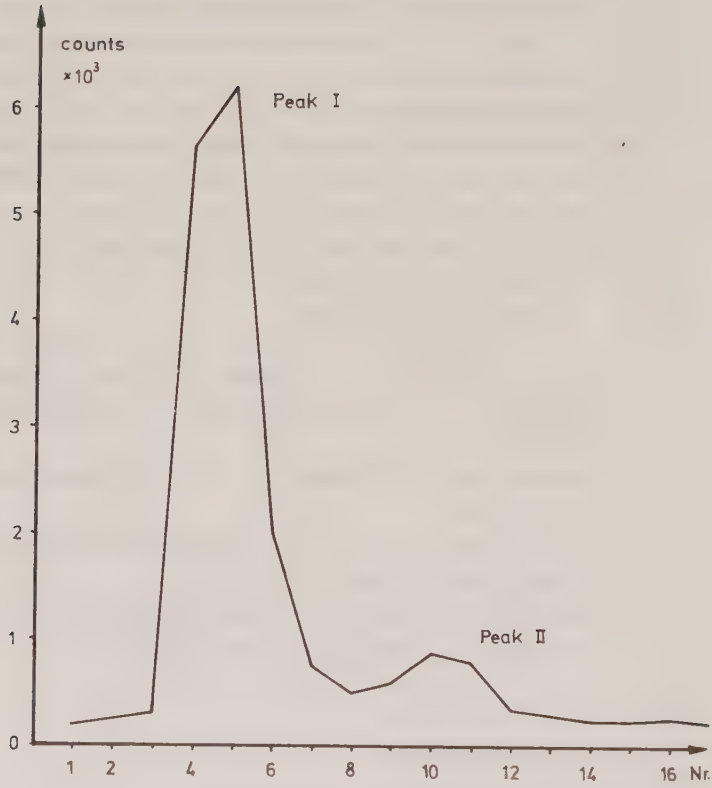
Reihenfolge des Pipettierens bei der Jodierung:

1. 4 ul (normalerweise in 20 ml Puffer) des Hormons
2. 10 ul des 0,5 m Phosphatpuffers
3. 0,5 mCi ^{125}J (entsprechen normalerweise 5 ul Lsg.)
4. 10 ul Chloramin-T (100 mg in 50 ml 0,01 m Phosphatpuffer gelöst).
5. Reaktionszeit 1 Minute; dabei auf einem Schüttelgerät (Typ Rotamixer, Fa. Hock & Tucker HT) schütteln.
6. 30 ul Natriumpyrosulfit (100 mg in 50 ml 0,01 m Phosphatpuffer gelöst).
7. 100 ul Transferlösung
8. Übertragung auf die Biogel-Säule (P-60-Füllung)
9. Reaktionsgefäß mit zweimal 20 ul 2%ige BSA-Lsg. nachspülen und ebenfalls auf die Biogel-Säule übertragen.
10. Biogel-Säulenfüllung mit 0,01 m Phosphatpuffer eluieren.
11. Fraktionen von je 1 ml sammeln (Vorlage: 0,5 ml 2%ige BSA-Lösung).
    Aus der Verteilung der Radioaktivität in diesen Fraktionen ergibt sich die Elutionskurve.

2.2.2 Nachreinigung

Herstellen einer Sephadexsäule (G-200) Füllhöhe ca. 30 - 35 cm. Der Inhalt von zwei bis drei Röhrchen des Peak I der Elution nach der Jodierung werden aufgetragen und mit 0,01 m Phosphatpuffer eluiert (Tropfgeschwindigkeit ca. zwei Tropfen/Min.). Zur Verminderung der Adsorption an der Glaswand des Auffangröhrchens wurde eine Spatelspitze BSA-Pulver vorgegeben.

Elutionskurve



Nach der Trennung des Jodierungsgemisches auf einer Biogel-Säule (P-60-Füllung) mit einem Elutionspuffer erhält man die Elutionskurve.

Peak I der Elutionskurve entspricht dem radioaktiv markiertem Hormon.

Peak II wird auch Salzpeak bezeichnet, er entsteht durch Bruchstücke des Hormons, durch Verunreinigungen, sowie durch freies radioaktives Jod.

2.2.3 Messung der Radioaktivität

Die Messung erfolgte in einem Gamma-Zähler (Typ Packard Auto-Gamma Scintillation Spectrometer Nr. 5160) Die von einer (meist gelösten) radioaktiven Substanz ausgestrahlten Impulse werden über einen Zeitraum von 180 Sek. hinweg registriert und als "counts" gezählt. Die Summe der ständig registrierbaren Strahlung wird als Hintergrund (background) von jedem Meßergebnis der Proben subtrahiert.

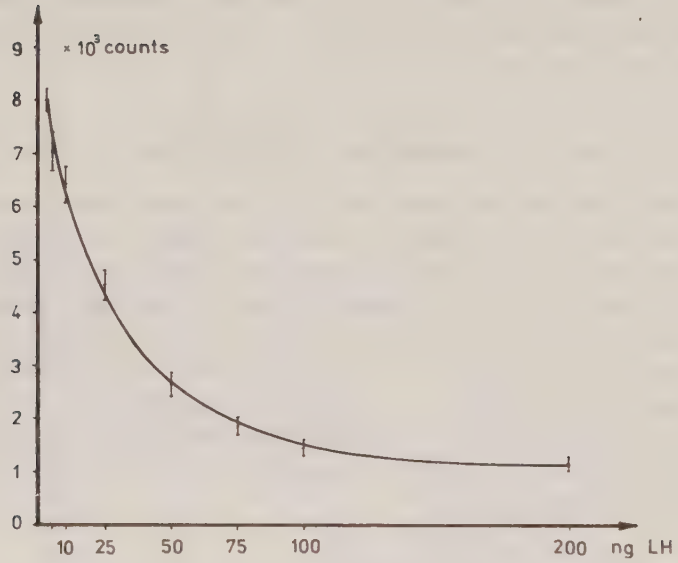
2.2.4 Test auf Bindung mit dem Antikörper (B_o-Bindung)

Durch den Markierungsprozeß und vielerlei andere physik. und chemische Ereignisse kann das radioaktive Hormon denaturiert bzw. immunologisch verändert sein, deshalb ist ein Test auf die immunologische Funktionsfähigkeit nötig. Als B_o-Bindung bezeichnet man die Bindung an den Antikörper, die in der nicht kompetitiven Situation, also in Abwesenheit des kalten Hormons gefunden wird. Diese B_o-Bindung ist konzentrationsabhängig. Sie liegt bei FSH bei ca. 36 % und bei LH bei ca. 48 %, im verwandtem RiA-System.

2.2.5 Standardverdünnung

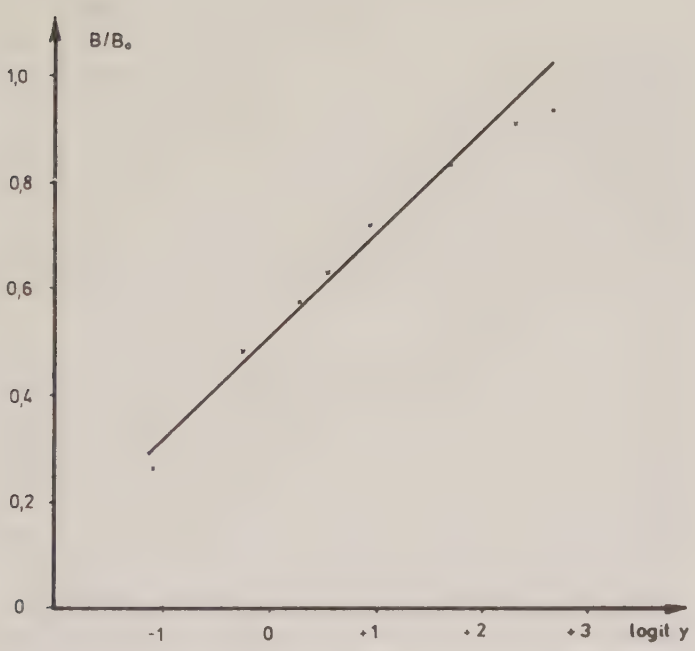
Das Konzentrationsgefälle des Standardhormons für die Erstellung der Standardkurve wird mittels einer Verdünnungsreihe hergestellt.
Die "Reference Preparation" wird mit Diluent auf eine Stammkonzentration von 100 ug/ml verdünnt. Weitere Verdünnungen ergeben eine Abstufung der Konzentration von 500 ug bis 2,5 ng pro 100 ul.

3. Standardkurve für LH



Die cpm (gebunden), werden gegen eine Standard-Hormonmenge aufgezeichnet. Die cpm sind der gebundene Teil der Radioaktivität der Gesamtradioaktivität.
Als Standard wurde LER 907 verwendet.

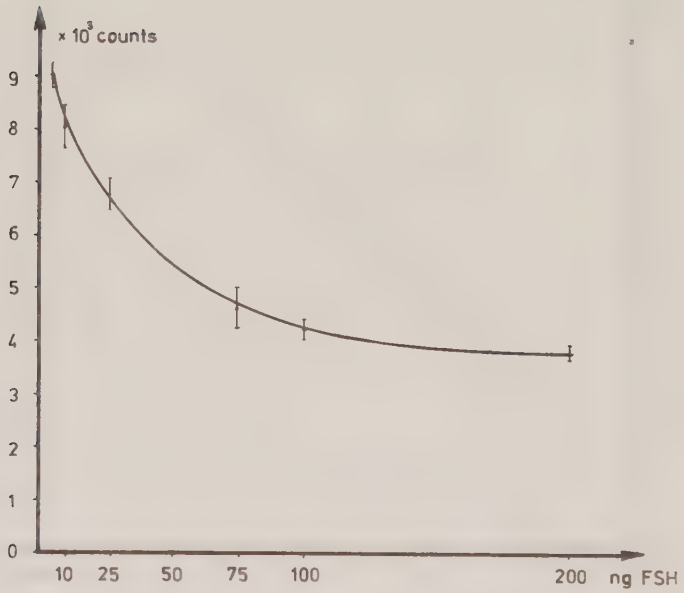
Standardkurve B/B_o gegen logit y für LH



B steht für cpm, die trotz der Gegenwart des konkurrierenden Hormons gebunden wurden.

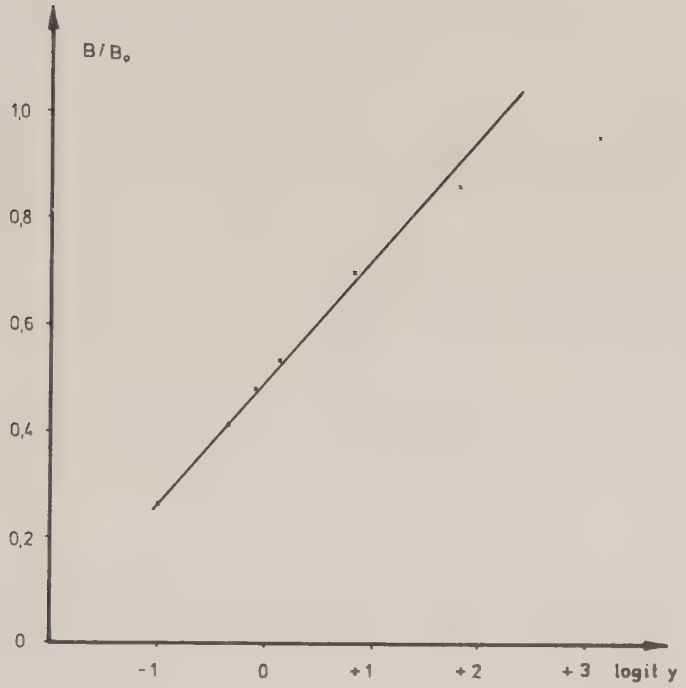
B_o steht für cpm, die in Abwesenheit von diesem unmarkiertem Hormon gebunden wurden.

Standardkurve für FSH



Die cpm (gebunden), werden gegen eine Standard-Hormonmenge aufgezeichnet. Die cpm sind der gebundene Teil der Radioaktivität der Gesamtradioaktivität.
Als Standard wurde LER 907 verwendet.

Standardkurve B/B_o gegen logit y für FSH



B steht für cpm, die trotz der Gegenwart des konkurrierenden Homons gebunden wurden.

B_o steht für cpm, die in Abwesenheit von diesem unmarkiertem Hormon gebunden wurden.

4. MESSERGEBNISSE für PLASMA- LH und FSH- KONZENTRATION

Tab. 1 Plasma-LH-Konzentration (ng/ml)

Gruppe 1 (bilateraler Hodenhochstand)

Name	Pat.	Basal	10'	20'	30'	60'	90'
R.E.	1	7,5	20,0	28,5	35,5	33,0	25,0
B.H.	2	5,0	37,0	50,0	51,0	36,0	29,0
B.N.	3	6,0	25,0	30,0	27,5	22,5	13,0
H.J.	4	8,0	40,0	47,5	45,0	28,0	17,5
G.S.	5	4,0	47,0	19,0	17,0	18,0	21,0
K.S.	6	6,9	21,4	37,8	25,1	16,7	12,2
S.M.	7	212,5	235,0	330,0	235,0	220,0	177,0
C.H.	8	9,4	29,9	94,3	53,5	49,4	41,5

Gruppe 2 (unilateraler Hodenhochstand)

Name	Pat.	Basal	10'	20'	30'	60'	90'
K.D.	9	5,8	76,7	140,5	158,5	118,9	75,0
S.J.	10	17,0	44,0	65,0	72,5	40,0	29,0
M.B.	11	7,5	12,0	25,0	20,0	16,0	9,0
B.F.	12	11,4	21,3	23,9	30,7	13,4	12,2
E.W.	13	9,0	14,0	23,0	17,5	17,5	9,0
H.M.	14	0,4	15,0	20,0	17,5	15,0	5,0
S.P.	15	6,0	16,0	16,0	19,o	7,5	9,0
S.A.	16	3,0	42,5	47,0	45,0	34,0	25,0
K.A.	17	13,6	30,1	32,9	35,1	22,7	17,4
B.J.	18	8,7	36,6	40,7	36,4	25,3	13,4
R.J.	19	4,0	17,5	21,0	17,5	16,0	4,5
H.M.	20	7,0	11,o	17,5	19,0	20,0	12,5
R.T.	21	8,0	24,0	27,5	27,5	18,0	13,0
B.T.	22	14,0	23,0	32,5	39,5	14,3	12,7

Tab. 2 Plasma-FSH-Konzentration (ng/ml)

Gruppe 1 (bilateraler Hodenhochstand)

Name	Pat.	Basal	10'	20'	30'	60'	90'
R.E.	1	52,5	62,5	65,0	110,0	105,0	112,5
B.H.	2	15,0	230,0	300,0	340,0	360,0	340,0
B.N.	3	25,0	60,0	80,0	140,0	170,0	165,0
H.J.	4	27,5	65,0	115,0	130,0	142,5	120,0
G.S.	5	11,0	35,0	60,0	72,5	117,5	120,0
K.S.	6	19,2	39,3	87,3	67,6	126,6	89,8
S.M.	7	5,0	40,0	57,5	72,5	97,5	47,5
C.H.	8	0,0	42,4	64,2	136,2	201,2	127,3

Gruppe 2 (unilateraler Hodenhochstand)

Name	Pat.	Basal	10'	20'	30'	60'	90'
K.D.	9	59,9	79,1	92,1	101,8	105,7	127,2
S.J.	10	122,5	137,5	175,0	155,0	172,0	222,3
M.B.	11	26,0	46,0	82,5	97,5	102,5	85,0
B.F.	12	35,2	31,8	52,8	69,5	59,8	57,0
E.W.	13	32,5	65,0	100,0	120,0	145,0	142,5
H.M.	14	12,5	80,0	107,5	167,5	160,0	90,0
S.P.	15	30,0	65,0	85,0	87,5	85,0	102,5
S.A.	16	30,0	167,5	225,0	295,0	230,0	240,0
K.A.	17	57,2	67,4	132,8	190,8	183,5	161,1
B.J.	18	17,8	55,5	87,9	109,8	121,7	100,5
R.J.	19	42,5	80,0	112,5	160,0	195,0	190,0
H.M.	20	37,5	117,5	175,0	237,5	237,5	220,0
R.T.	21	32,5	57,0	130,0	165,0	170,0	175,0
B.A.	22	49,2	92,1	155,3	168,2	211,4	196,6

Tab. 3 Mittelwerte und Standardabweichung für LH

Gruppe 1 (bilateraler Hodenhochstand)

	Basal	10'	20'	30'	60'	90'
$\bar{x}$	6,7	31,5	43,9	36,4	29,1	22,7
s	1,8	10,2	24,8	14,3	11,5	10,3

Gruppe 2 (unilateraler Hodenhochstand)

	Basal	10'	20'	30'	60'	90'
$\bar{x}$	8,2	27,4	38,1	39,7	27,0	17,6
s	4,6	17,9	32,4	36,2	27,8	17,9

Tab. 4 Mittelwerte und Standardabweichung für FSH

Gruppe 1 (bilateral)

	Basal	10'	20'	30'	60'	90'
$\bar{x}$	21,5	76,3	110,2	142,3	174,7	153,5
s	16,5	68,8	85,8	92,0	88,1	85,2

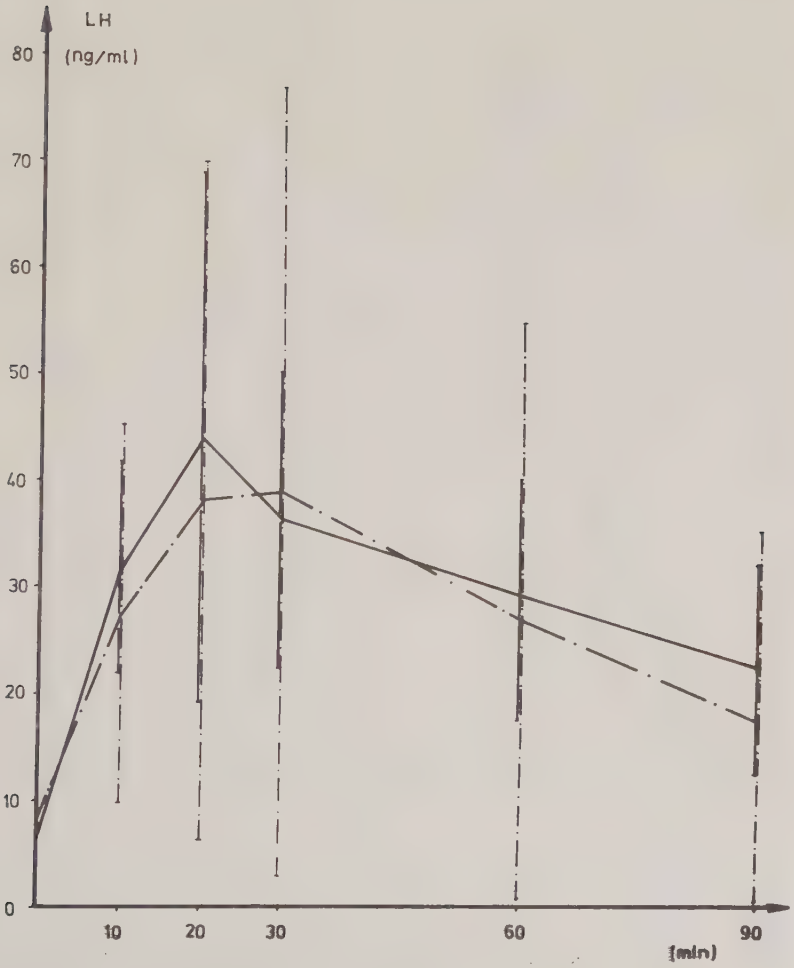
Gruppe 2 (unilateral)

	Basal	10'	20'	30'	60'	90'
$\bar{x}$	41,8	81,5	122,4	151,8	155,7	150,7
s	26,8	36,9	46,8	61,6	54,7	58,5

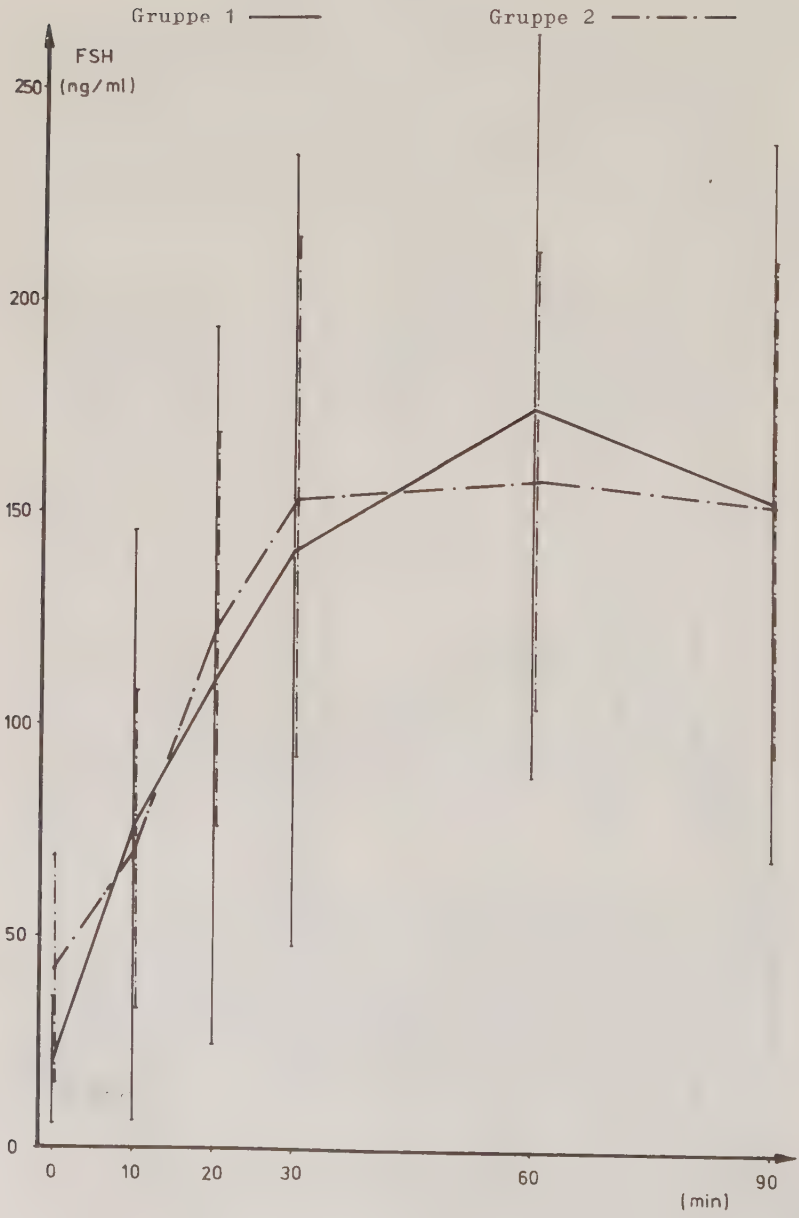
5. GRAPHISCHE DARSTELLUNG der MITTELWERTE für LH und FSH

Kurven der Mittelwerte $\bar{x}$ für LH

Gruppe 1 ——— Gruppe 2 —·—·—



Kurve der Mittelwerte $\bar{x}$ für FSH



6. ERGEBNISSE der KÖRPERLICHEN UNTERSUCHUNG

Tab. 5

Pat.	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Hodenvolumen re. (ml)	li.	Knochenalter carp.	Röhrenk	chron. Alter
1	153	40,o	1,1	1,1	13,o	13,o	11,8
2	145	40,0	0,4	0,4	11,0	11,0	11,0
3	136	29,5	0,7	0,7	6,5	7,0	8,9
4	130	28,0	1,3	1,3	8,0	10,0	7,6
5	135	31,0	0,7	0,7	7,0	7,0	7,5
6	124	24,0	0,7	0,7	7,0	7,0	7,5
7	111	17,0	0,2	0,2	3,5	4,5	5,8
8	112	21,5	0,2	o,2	4,5	4,5	4,4
9	160	51,0	2,8	2,8	14,0	14,0	13,8
10	143	31,o	1,0	1,0	12,0	13,0	13.0
11	147	42,0	1,2	1,2	10,0	11,0	12,0
12	149	42,0	1,0	1,0	11,0	11,0	11,0
13	136	28,5	0,4	0,4	10,0	9,0	10,5
14	126	25,o	0,9	1,0	8,0	8,0	8,0
15	128	25,0	0,3	0,4	7,0	8,0	7,8
16	118	20,0	0,4	0,4	4,0	5,0	7,3
17	130	26,8	0,7	0,7	5,5	5,5	6,0
18	108	18,0	0,2	0,1	4,0	5,0	6,0
19	105	28,0	0,1	0,2	3,5	5,0	5,5
20	107	15,5	0,1	0,2	2,7	4,5	5,0
21	106	15,5	0,2	0,2	3,5	4,5	4,5
22	98	13,5	0,4	0,4	2,8	3,0	3,5

7. DIE INTRAOPERATIVEN BEFUNDE

Um die Beziehung der Hoden zu ihrer Umgebung besser zu beurteilen, wurden die intraoperativen Befunde erhoben. Hierbei wurden die folgenden Kriterien (A-F) berücksichtigt und diese nach den Ziffern (1-4) differenziert.

Schlüssel für Tabelle 6

A - Lokalisation des Hoden	intracanaliculär	1
	epifascial	2
	im Anulus externus	3
B - Anatom. Beziehung zum Peritoneum	mit Peritonealkegel	1
	Leistenbruch	2
	offener Procc. vag.	3
C - Ansatz des Gubernaculum	im Scrotum	1
	Tuberculum pubicum	2
	Scrotaleingang	3
	Anulus externus	4
D - Polgefäß	nicht vorhanden	1
	schwach ausgeprägt	2
	stark ausgeprägt	3
E - Scrotaleingang	präformiert	1
	verschlossen	2
F - HCG-Kur	ja	1
	nein	2

Tab. 6

Pat.No.	A	B	C	D	E	F
1	3	1	-	-	-	1
2	2	1	1	1	1	1
3	2	1	-	-	1	1
4	2	1	1	2	2	1
5	2	3	1	1	1	1
6	3	1	-	1	1	2
7	2	1	-	-	1	1
8	2	1	1	1	1	1
9	3	1	1	1	2	1
10	3	3	-	3	-	1
12	1	1	-	-	1	1
13	2	1	1	2	-	2
15	2	3	-	-	-	1
16	1	2	4	-	1	1
17	3	1	1	2	2	2
19	3	1	3	1	-	1
20	3	3	2	2	1	1
21	1	1	-	-	-	2
22	3	3	2	1	1	1

Von Patienten 11, 14 und 18 liegen keine intraoperativen Befunde vor. Sie wurden bisher nicht operiert.

8. ERGEBNISSE

8.1 Ergebnisse der Hormontests

Die Hormonbefunde zeigen nach LHRH-Injektion eine Erhöhung von LH und FSH. Zur besseren Beurteilung wurden die Patienten je nach Untersuchungsergebnis in zwei Gruppen eingeteilt. In Gruppe 1, bei den Knaben mit bilateralem Hodenhochstand, betrug der Mittelwert der Plasma-LH-Konzentration vor der LHRH-Injektion, als Basiswert, 6,7 ng/ml. In der Gruppe 2, mit unilateralem Hodenhochstand, lag der Basiswert bei 8,2 ng/ml. Nach der Injektion stieg die Plasma-Konzentration bei Gruppe 1 auf 43,9 ng/ml und erhöhte sich damit auf das 6,6-fache des Ausgangswertes. Bei Gruppe 2, fand eine Erhöhung auf 39,7 ng/ml statt, ein 4,8- facher Anstieg.
Bei einem Knaben wurde ein LH-Basiswert von 212,5 ng/ml gefunden; mit einem Anstieg nach 20 Min. auf 330 ng/ml. Dieses Ergebnis wurde nicht in die Statistik einbezogen, da die Abweichungen von der Norm zu erheblich waren. Diese Werte werden in Abschnitt 9 diskutiert.
Die FSH-Basiswerte betrugen bei Gruppe 1 21,5 ng/ml, in Gruppe 2 lagen sie bei 41,8 ng/ml. Der Anstieg in Gruppe 1 hatte den Gipfel bei 174,7 ng/ml, eine 8,2-fache Erhöhung. In Gruppe 2 stiegen die Werte auf 155,7 ng/ml, also das 3,7- fache des Basalwertes.
Wenn man die Ergebnisse anderer Autoren betrachtet, die Untersuchungen von LH und FSH nach Injektion von LHRH machten und diese Ergebnisse umrechnet, um sie mit LER 907 als Standard vergleichen zu können, so erhält man Werte, die in Tab. 7 zusammengestellt sind. Die Ergebnisse anderer Autoren wurden bei Untersuchungen mit gesunden Knaben gewonnen und können somit als Normalwerte gelten.

Tab. 7 Plasma-Gonadotropinspiegel nach LHRH-Inj.

Autor	Alter	LH		FSH	
		Basal	Peak	Basal	Peak
Roth (27)	4 -12	22,4	57,6	76,0	186,0
Lovrencic(25)	4 - 6	9,0	21,0	70,0	210,0
"	12 -14	17,5	67,0	70,0	133,0
Stubbe (29)	2 -9,5	5,5	21,5	-	-
Job (18)	0,5-12	46,0	168	127	334,0
Chaussain(9)	0,5-13	38,0	200	130	230,0
Behar (5)	7 -13	12,3	51,2	54,3	134,0
Lee (24)	4 - 9	16,0	-	90,0	-
Winter (30)	4 - 9	16,5	-	95,0	-

Das Alter ist in Jahren angegeben.
LH und FSH in ng/ml. Als Standard LER 907.

Es fällt bei der Betrachtung obenstehender Tabelle 7 auf, daß die Werte sehr stark variieren und die Plasma-Basalspiegel für LH und FSH bei diesen Arbeiten, die bei gesunden Jungen vorgenommen wurden, z.T. wesentlich höher liegen. Ausnahmen sind die Ergebnisse von Lovrencic (25), Stubbe (29) und Behar (5), deren Resultate die größte Übereinstimmung mit den vorliegenden Daten zeigen. Besonders hoch waren die Werte von Job (18) und Chaussain (9). Der Anstieg der Hormonspiegel hatte jedoch nach der LHRH-Injektion etwa gleiche Ausmaße. Die Peak/Basal - Relation schwankte zwischen dem Zwei- bis Fünffachen.

Obwohl zum Teil recht unterschiedliche Dosierungen des LHRH vorgenommen wurden, ist die Antwort der Gonadotropine auf die LHRH-Inj. in einem großen Bereich scheinbar dosisunabhängig. Hierauf hat schon Stubbe (29) hingewiesen. Allerdings hat Schönberg(28) durch hohe Gaben von LHRH (200 ug/m^2) eine Dosisabhängigkeit bei FSH gezeigt.
Nach dieser Untersuchung hat sich ergeben, daß bei der Gruppe 2 mit unilateralem Hodenhochstand, sowohl die Peak/Basal-Relation von LH als auch von FSH, mit den Ergebnissen anderer Autoren, die bei gesunden Jungen gemacht wurden, übereinstimmen (Tab. 8).
Bei Knaben mit bilateralem Hodenhochstand (Gruppe 1), wurden jedoch wesentlich höhere Werte bei der Peak/Basal-Relation gefunden, besonders bei FSH, das einen Anstieg bis 812 % verzeichnete.
Der LH-Basalspiegel der Gruppe 1 war geringfügig niedriger, als bei einseitigem Hodenhochstand. Der Anstieg der Plasma-LH-Konzentration war steiler und in der abfallenden Phase langsamer, als bei Gruppe 2. Der maximale Plasmaspiegel von LH wurde nach 20 bis 30 Minuten erreicht.
Der FSH-Basalspiegel war beim bilateralem Hodenhochstand deutlich niedriger (50 %), als bei unilateralem Hodenhochstand. Der Kurvenverlauf war bei beiden Gruppen ähnlich. Die maximalen FSH-Spiegel wurden nach ca. 60 Minuten erreicht. Auch nach den Arbeiten anderer Autoren, wurden die max. LH-Spiegel nach 20 bis 30 Min. die von FSH nach etwa 60 Min. gemessen. Eine Untersuchung von Job (18) zeigt ein Ansteigen der FSH-Konz. bis 90 Min., eventuell auch noch länger.
Auf die Beurteilung des Verlaufs der Kurven der Plasmaspiegel von LH und FSH bei den einzelnen Knaben, wird in der Diskussion eingegangen, sowie auf die Beziehungen, die zu den Resultaten der körperlichen Untersuchung bestehen.

Tab. 8 Anstieg von LH und FSH nach LHRH-Inj.

Autor	Alter	Dosierung	LH	FSH
Roth (27)	4 -12	100 ug/m^2	257%	244%
Behar (5)	7 -13	25 ug	316%	164%
Stubbe (29)	2 -9,5	20 ug/20kg	350%	-
Job (18)	0,5-12	100 ug	360%	330%
Chaussain(9)	0,5-13	100 ug/m^2	526%	176%
Job (20)	0,5-13	100 ug	340%	214%
Illig (16)	5 -10	25 ug/m^2	283%	221%
Lovrencic(25)	4 - 6	25 ug	233%	300%

Tab. 9 Chronolog. Alter - Hodengröße

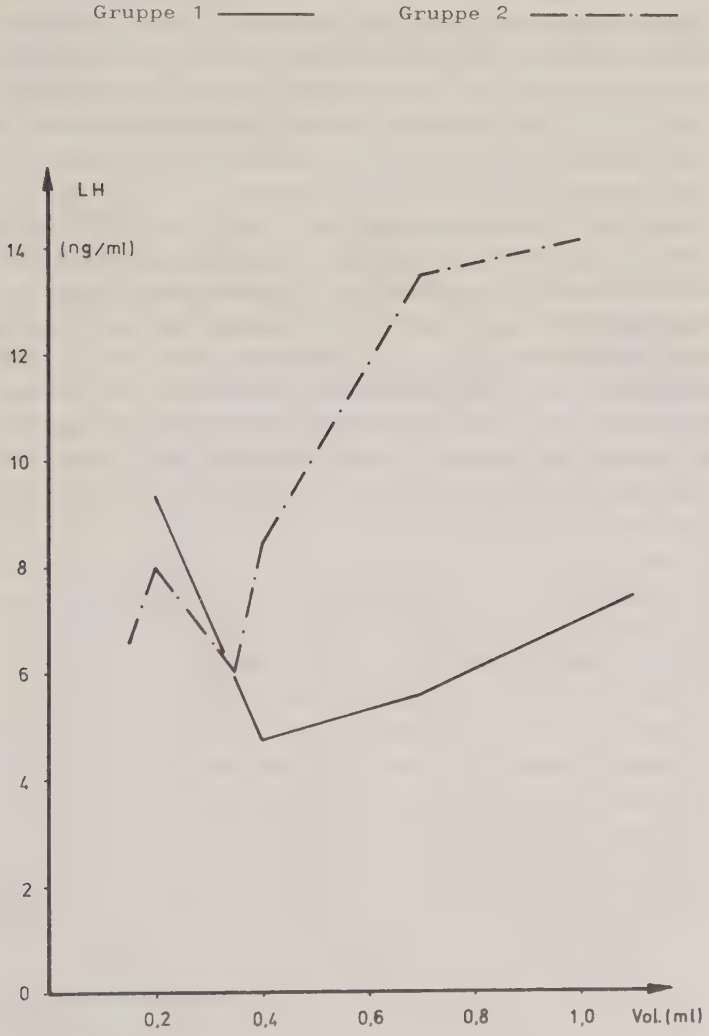
Alter	Anzahl	Hodendurchmesser	Hodenvolumen
4- 6	13	1,5 $\pm$ 0,6	0,2 - 1,0
6- 8	21	1,8 $\pm$ 0,3	0,6 - 1,1
8-10	25	2,0 $\pm$ 0,5	0,65- 1,8
10-12	53	2,7 $\pm$ 0,7	1,0 - 5,0
12-14	51	3,4 $\pm$ 0,8	5,0 -13,0

Der Hodendurchmesser wurde in cm -, das Hodenvolumen in cm^3 angegeben.

8.2. Befunde zur Hodengröße

Die Hodengröße wurde bei allen Knaben mittels eines Orchidometers, eines Kalibers oder bei schlecht tastbaren Hoden erst intraoperativ bestimmt. Als Normalwerte wurden die Ergebnisse von Winter (30) zu Grunde gelegt (Tab. 9). Es zeigte sich, daß die Hodengröße bei allen Knaben, mit einer Ausnahme, innerhalb der Normgröße oder darunter lag. Ein ausgesprochen normales Volumen findet man bei den Patienten No. 5, 6, 8, 14, 17 und 22. Die Patienten No. 1, 3, 7, 10, 11, 12, 19, 20 und 22 befinden sich im untersten Normbereich. Zu kleine Hoden wurden bei No. 2, 9, 13, 15, 16 und 18 festgestellt. Der einzige vergrößerte Hoden wurde bei Pat. No. 4 gesehen. Dieser Befund geht mit einem höheren Knochenalter, als dem chronologischen Alter des Knaben, einher. Der Verlauf der LH-und FSH-Konzentrationskurven entspricht bei diesem Patienten den gefundenen Kurven der Mittelwerte. Bei Pat. No. 3, 7, 16 und 18 kann man feststellen, daß das Knochenalter noch nicht dem chronologischen Alter entsprach; ihre Hodengröße befindet sich im unteren Normbereich oder sie sind zu klein. Gleichzeitig liegen die Gonadotropinspiegel außerhalb der Norm. Nach Roth (27) besteht eine positive Korelation zwischen Hodengröße, Knochenalter und basalen Plasma- Gonadotropinspiegel. Dies trifft bei dieser Untersuchung sicher für die Hodengröße und das Knochenalter und ebenfalls für FSH zu. Man erkennt außerdem, daß die Kurven der mittleren basalen Plasma-FSH-Spiegel, der zwei getrennt aufgetragenen Gruppen, annähernd parallel verlaufen. Hierbei liegen die FSH-Konzentrationen in Gruppe 1 mit bilateralem Hodenhochstand ca. 30 ng/ml tiefer.
Eine Korelation zwischen basalen LH-Spiegel und Hodengröße konnte nicht festgestellt werden.

Korelation der mittleren basalen Plasma-LH-Konzentration zur Hodengröße



8.3 Intraoperative Befunde

Als ätiologische Faktoren des Hodenhochstandes kommen auch mechanische Ursachen in Frage; insbesonders bei den Knaben der vorliegenden Arbeit, da bei fast allen von ihnen bereits eine oder mehrere HCG-Kuren ohne Erfolg durchgeführt wurden. Die Knaben wurden am Tag nach dem LHRH-Test einer Funikuloorchidolyse (3) unterzogen.

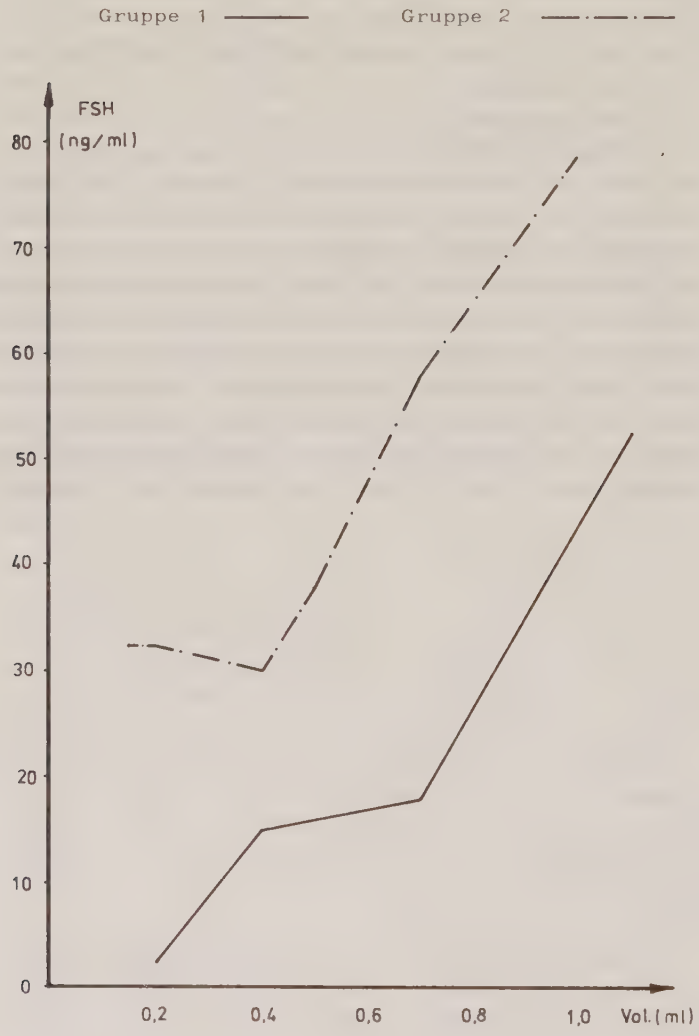
Bei bilateralem Hodenhochstand lagen bei zwei Patienten beide Hoden im Anulus externus, epifascial lagen sie bei fünf Knaben. Patient No. 5 hatte einen Hoden in epifascialer Lage, während der andere im Anulus externus lag; bei ihm fand sich außerdem noch ein offener procc. vaginalis. Bei den anderen Jungen dieser Gruppe waren die Testes von einem kleinen Peritonealkegel umhüllt. Ein Junge No. 4 hatte einen verschlossenen Scrotaleingang. Das Gubernaculum testis war bei 50 % normal angelegt.

In der Gruppe mit unilateralem Hodenhochstand befanden sich sechs der betroffenen Testes im Anulus externus, zwei lagen epifascial und drei intracanaliculär. Es lag vier Mal ein offener procc. vaginalis vor, ein Junge hatte einen Leistenbruch und sechs der elf Knaben hatten einen kleinen Peritonealkegel. Keinen normalen Ansatz des Gubernaculums hatten 36 % der Jungen. Zwei Patienten besaßen einen verschlossenen Scrotaleingang. Normalerweise befindet sich der Ansatz des Gubernaculum testis im Scrotum und inseriert am unteren Pol des Hoden und führt diesen beim normalen Descensus in das Scrotum.

Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2 bestehen in der Beziehung des Testes zum Peritoneum. In Gruppe 2 hatten 54,5 % einen Peritonealkegel, in Gruppe 1 waren es 87,5 %. Epifasciale Lage in Gruppe 1 bei 75 %, in Gruppe 2 bei 18,2 %.

Eine Beziehung zwischen der Hodengröße und dem Knochenalter mit der anatomisch-topographischen Lage besteht nicht.
Es gibt keine Korelation zwischen der genauen Lokalisation des Hoden, seiner Beziehung zum Peritoneum und dem Ansatz des Gubernaculum, mit den Werten der Plasma-Gonadotropine.
Der intraoperative Befund hat deutlich gemacht, daß mechanische Descensusstörungen vorlagen; z.B. bei Patient No. 16, bei dem ein Leistenbruch vorlag und zusätzlich das Gubernaculum am Anulus externus ansetzte, außerdem bei all jenen Patienten mit epifasc. Hodenlage oder mit verschlossenem Scrotaleingang, bei denen nur eine Operation eine sinnvolle Therapie darstellt. Es ist jedoch noch ungeklärt, wodurch solche Störungen entstehen können. Einige Autoren sind der Meinung, daß ein mechanischer Hodenhochstand ein Ausdruck primär fehlerhafter Hodenanlage sei; Bergada (7).

Korelation der mittleren basalen Plasma-FSH-Konzentration zur Hodengröße



9. DISKUSSION

Bei den Knaben, eingeteilt in zwei Gruppen, mit ein- und beidseitigen Hodenhochstand, wurden die Gonadotropinspiegel gemessen und die Mittelwertkurver erstellt. Es stellte sich heraus, daß die Mehrzahl der Knaben weitgehend übereinstimmende Werte zeigten, wie sie bei gesunden Knaben zu finden sind (5, 25, 27). Bei acht Patienten ließen sich jedoch veränderte Gonadotropinwerte feststellen.
Mit Hilfe des intraoperativen Befundes konnte gezeigt werden, daß mechanische Faktoren in erheblichen Maße die Ursache sein können. Auffallend war, daß in Gruppe 1, der Hoden sich bei 75 % in epifascialer Lage befand, in Gruppe 2 dagegen nur bei 18,2 %. So liegen die Hoden aller drei Patienten aus Gruppe 1, die durch abnormale Gonadotropinspiegel auffielen, epifascial.

So wie bei Pa. No. 2, dessen Werte von LH im Normbereich liegen, ebenso der FSH-Basalspiegel. Nach LHRH-Inj. trat ein sehr hoher Anstieg von FSH auf, 360 ng/ml, mit einem Peak/Basal-Verhältnis von 24. Diese max. Konzentration wurde nach 60 Min erreicht. Die Hodengröße des Jungen lag weit unterhalb der Norm für das Alter von 11 Jahren. Dieser hohe FSH-Spiegel könnte auf eine tubuläre Schädigung des Hoden hinweisen, ähnlich, wie sie beim Klinefelter Syndrom ab dem Pubertätsalter gefunden wird (16). Durch histologische Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß bei Hodenhochstand bereits ab dem 2. Lebensjahr tubuläre Veränderungen zu finden sind. Es handelt sich um die Zunahme des die Tubuli umgebenden interstitiellen Gewbes mit Einengung des Tubuluslumen und mit zunehmenden Alters eine Verminderung der Spermatogonien (3, 12, 24, 25).

Eine ähnlich hohe FSH-Antwort fand sich in Gruppe 2 bei Pat. 10, 16 und 20. Patient 10 mit leicht erhöhtem LH-Basalspiegel, hatte einen Anstieg auf 72,5 ng/ml, was etwa dem Doppelten der Norm entsprach. Der FSH-Basalspiegel war mit 122,5 ng/ml um ein Mehrfaches erhöht. Ein erster Gipfel wurde nach 20 Min. bei 175 ng/ml erreicht; nach einem geringen Absinken stieg die FSH-Konzentration nach 90 Min. auf 222,5 ng/ml an. Bei diesem Knaben lag der zu kleine Hoden bei offenem procc. vaginalis im Anulus externus, ein unteres Polgefäß war stark ausgeprägt und war sicher als Ursache des Maldescensus wesentlich beteiligt. Auch hier kann man vermuten, daß eine tubuläre Schädigung verantwortlich für die hohen FSH-Werte ist (14, 25).
Ein relativ niedriger LH-Basalspiegel fand sich bei Pat. 16; nach LHRH ergab sich ein normaler Anstieg. Das FSH stieg von einem normalen Basalwert nach 30 Min. auf 295 ng/ml. Dieser Knabe hatte ein um ca. 2,8 Jahre retardiertes Knochenalter, es korelierte mit der Hodengröße (8). Bei ihm lag ein Leistenbruch vor; das Gubernaculum setzte am Anulus externus an.
Pat. 20 hatte einen normalen LH-Spiegel (Basal), nach der Inj. eine verzögerte Freisetzung von LH; die max. Konz. wurde nach 60 Min. unterhalb der Norm gemessen. Die FSH-Konzentration war normal, es folgte ein Anstieg auf 237,5 ng/ml. Auch bei diesem Jungen lag ein relativ kleiner Hoden im Anulus externus, verbunden mit einem offenem Procc. vaginalis. Das Gubernaculum setzte am Tuberculum pubicum an, außerdem existierte schwach ausgeprägt, ein unteres Polgefäß. Bei beiden letztgenannten Patienten, könnte die FSH-Erhöhung ebenfalls durch tubuläre Hyalinisierung (30) hervorgerufen worden sein.

Allerdings kann die Veränderung des Gewebes bei Pat. 20 noch nicht weit fortgeschritten sein, denn sein Alter betrug erst fünf Jahre (8, 12, 25).
Ein sehr hoher LH-Basalspiegel mit 212,5 ng/ml, wurde bei Pat. 7 gemessen. Nach LHRH ergab sich ein Gipfelwert bei 330 ng/ml nach 30 Minuten. Dieser sehr hohe LH-Spiegel deutet auf eine Schädigung der Leydig Zellen hin. LH-Konzentrationen dieser Größenordnung findet man sonst bei anorchen Patienten, bei denen die negative Rückkopplung nicht funktionsfähig ist (5, 18, 19, 29). In Betracht ziehen muß man allerdings, daß der hohe LH-Basalspiegel auch durch die etwa 14 Tage zurückliegende HCG-Kur induziert sein könnte, wenn man annimmt, daß die negative Rückkopplung über Testosteron ausgeblieben - oder stark reduziert ist, wie zum Beispiel bei primärem Hypogonadismus (5, 9). Die FSH-Konzentrationen liegen im unteren Bereich, vielleicbtauf Grund einse partiellen Hypogonadotropinismus (9, 17).
Patient 8, aus Gruppe 1, hatte einen normalen LH-Basalspiegel. Nach einem steilen Anstieg auf 84 ng/ml nach 20 Minuten, erfolgte ein rascher Abfall der LH-Konz.. Der FSH-Basalspiegel war nicht meßbar, der Anstieg und der Kurvenverlauf nach LHRH jedoch normal. Hier kann man vermuten, daß es ein quantitatives Problem ist, ab welcher Menge des natürlichen LHRH, das FSH freigesetzt wird. Andererseits kann es sein, daß die Produktion von FSH durch einen bisher unbekannten Faktor unterdrückt wurde und dessen hemmender Einfluß durch die Gabe von LHRH aufgehoben wurde (5, 24).

Mit einem normalen LH-Basalspiegel zeigte Pat. 9 einen hohen Anstieg auf 158,5 ng/ml nach 30 Minuten. Der FSH-Basalspiegel war leicht erhöht und nach der Inj. ergab sich ein langsamer Anstieg mit einer maximalen

Konzentration nach 90 Min.; die Werte lagen jedoch unter der Norm. Für das Alter von 13,8 Jahren war die Hodengröße zu gering. Der Hoden wurde intraoperativ im Anulus externus vor verschlossenem Scrotaleingang gefunden. Den erhöhten LH-Spiegel kann man wie bei Pat. 7 erklären. Der erhöhte FSH-Basalspiegel könnte ein Zeichen der einsetzenden Pubertät sein (8).

Bei Pat. 12 findet sich nach normalen Basalspiegeln von LH und FSH, eine sehr geringe Reaktion auf LHRH, die auf einen hypogonadotropen Patienten schließen läßt, bei dem eine primäre Schädigung des Hodengewebes nicht wahrscheinlich ist (9, 17) Möglich ist, daß hier die Hypophyse schon vor der Injektion maximal stimuliert war. Es ist klar, daß bei diesem Patienten durch die Änderung der Hodenlage mit Verlagerun in das Scrotum zwar der Hodenhochstand beseitigt ist, jedoch nicht die Ursache der Insuffizienz.
Wie aus diesen sehr unterschiedlichen Gonadotropinwerten hervorgeht, bei denen in der Mehrzahl nach der Injektion von LHRH, das FSH erhöht ist, kann man annehmen, daß der Feedback-Mechanismus, der die Freisetzung von LH und FSH kontrolliert, durch verschiedene Faktoren beeinflußt wird. Einige Autoren vermuten ein sog. Inhibin, das normalerweise die Freisetzung von FSH hemmen soll, bei tubulärer Schädigung jedoch nicht in genügendem Maße gebildet wird und zu erhöhten FSH-spiegeln führt (5, 23). Wie auf Seite 36 und 37 zu sehen ist, liegen die basalen FSH-Spiegel in Gruppe 1 wesentlich niedriger, als in Gruppe 2 und auch bei den basalen LH-Spiegel, bei einem Hodenvolumen ab 0,5 ml. Man muß davon ausgehen, daß hier eine geringere Stimulation durch LHRH als beim unilateralen Hodenhochstand erfolgte. Dieses wiederum kann auf eine erhöhte Produktion von Testosteron zurückzuführen sein, die

durch lokale Faktoren bewirkt wird.
Man weiß, daß für die Ausbildung eines normalen Genitals die gonadotrope Stimulation schon während der Schwangerschaft von Bedeutung ist, d.h. ein Ausbleiben des Stimulus könnte pathologische Bedeutung haben und die Folge wäre eine primäre Hoden- oder Hodenanlagestörung.
Was die Hodenanlage betrifft, so fällt auf, daß in Gruppe 1 75 % (in Gruppe 2 18,2 %) eine ektopische Lage hatten. Ansonsten gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den 22 Patienten beider Gruppen. Wenn man von den Patienten ausgeht, von denen intraoperative Befunde vorliegen (Tab. 6), so ergibt sich folgendes Bild: Drei Patienten (1, 6, 21) mit normalen basalen Gonadotropinspiegel und Anstieg auf LHRH, hatten keine wesentlichen anatomischen Hindernisse für den Descensus. Von diesen haben Pat. 6 und 21 vor der Operation keine HCG-Kur durchgemacht. Postoperativ beurteilt, hätte diese Therapie Aussicht auf Erfolg gehabt.
Patient 12, mit niedrigem Gonadotropinspiegel, wurde bereits diskutiert. Es konnte kein anatomischer Faktor für die Ursache des Maldescensus entdeckt werden.
Sieben Patienten (2, 7, 8, 9, 10, 16, 20) zeigten pathologisch erhöhte Gonadotropine. Bei allen waren die anatomischen Verhältnisse solcher Art, daß die Hoden nicht in das Scrotum descendieren konnten. So erscheint zumindest in diesen Fällen (37%) die HCG-Kur nicht sinnvoll.
Es ist nachgewiesen worden, daß HCG neben den stimulierenden Effekt auf die Leydig Zellen (12, 13) , wahrscheinlich über das vermehrt produzierte Testosteron einen suppressiven Effekt auf den Releasing Faktor und damit auf FSH ausübt. Dieses führt zu

einer Reduktion der spermatogenen Aktivität. Es drückt sich anatomisch in einer Verringerung des Querschnittes der Tubuli Seminiferi (13) aus. Die Folge ist eine Reduktion der Fertilität. Um diese zu verhindern und andererseits eine erfolglose HCG-Kur zu vermeiden, bietet sich der LHRH-Test an, wobei pathologisch erhöhte Gonadotropine ein Hinweis sind, auf eine Hodenlage mit ausgeprägten mechanischen Veränderungen.

10. ZUSAMMENFASSUNG

In der Zeit von 1975 - 1976 wurden von der Abteilung für endokrinologische Diagnostik der Kinderklinik Tübingen bei 22 Knaben im Alter von 3,5 - 14 Jahren ein LHRH-Test durchgeführt.
Es wurde festgestellt, daß bei den Patienten, die einen pathologischen Anstieg von LH oder FSH hatten (37%), immer anatomische Verhältnisse vorlagen, die einen Descensus des Hodens verhinderten.
Bei den Knaben mit bilateralem Hodenhochstand wurden höhere Peak/Basal-Relationen -, insbesondere für FSH gefunden.
Es konnte auch eine positive Korelation der basalen FSH-Spiegel zur Hodengröße gezeigt werden. Hierbei fällt auf, daß die basalen FSH-Spiegel bei der Gruppe mit unilateralen Hodenhochstand signifikant höher liegen.
Diese Befunde zeigen, daß der Feedback-Mechanismus zwischen Gonaden und Hypophyse bereits in der prepubertalen Phase deutlich gestört ist.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBESCU, J. Z., C. BERGADA und M. CULLEN:
Male Fertility in Patients Treated for Crytorchidism before Puberty.
Fertil. and Steril. 22, 829 (1971).

2. ATKINSON, P. M., M. T. EPSTEIN, A. E. RIPPON:
Plasma Gonadotropins and Androgens in Surgically Treated Cryptorchid Patients.
J. Pediat. Surgery, Vol. 10, No. 1, 27 - 33 (1975).

3. ATTANASIO, A., K. RAGER, D. GUPTA:
Maldescensus Testis. Medizin 4, 1
Verlag Dr. med. Straube, 12 - 16 (1976).

4. ATTANASIO, A., K. RAGER, D. GUPTA:
Plasma Testosterone in Prepubertal Crytorchid Boys under Long-Term Therapy.
Hormone Res. 7, 77 - 82 (1976).

5. BEHAR, B. R., H. MENDILAHARZU, M. A. RIVAROLA, C. BERGADA:
Gonadotropin Secretion in Prepubertal and Pubertal Primary Hypogonadism: Response to LHRH.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41, 1070 (1975).

6. BERGADA, C., N. ELVIRA FARIAS, B. R. BEHAR:
Abnormal Sex Chromatin Pattern in Cryptorchidism, Girls with Short Stature and other Endocrine Patients.
Helvetia Paed. Acta 4, 372 - 377 (1969).

7. BERGADA, C.: Male Fertility and Infertility; Proceedings of the Serono Symposia, Vol. 5, (1974). R.Mancini, L.Martini, Academic Press.

8. BURR, I.M., C. SIZONENKO, S.L. KAPLAN, M.M. GRUMBACH: Hormonal Changes in Puberty; Correlations of Serum LH and FSH with Stages of Puberty, Testicular Size, and Bone Age in Normal Boys. Pediat. Res. 4, 25 - 35 (1970).

9. CHAUSSAIN, J.L., P.E. GARNIER, E. BINET: Effect of Synthetic LH-Releasing Hormon on the Release of Gonadotropins in Hypophyso-Gonadal Disorders of Children and Adolescents. 3 Hypopituitarism; J. Clin. Endocrinol. Metab.38, 58, (1974).

10. GREULICH, W.W., S.J. PYLE: Radiographic Atlas of the Skelettal Development of the Hand and Wrist. ed. 2, Stanford, Stanford Uni. Press. (1959).

11. GUPTA, D., K. RAGER, K. ZECH, W. VOELTER: Hypothalamic Hormones, Structures, Synthesis and Biological Activity: Verlag Chemie, 179 - 206, (1974).

12. HADZISELIMOVIC, F., B. HERZOG: Development of Normal and Cryptorchid Human Testes, An Ultrastructural Study. Maldescensus Testis, Urban & Schwarzenberg, 39 - 46 (1977).

13. IBACH, B., L. WEISSBACH, K. WESNER:
Effect of HCG on the Seminiferous Tubule of Puberal and Postpuberal Dogs.
Maldescensus Testis, Urban & Schwarzenberg, 173 - 176 (1977).

14. IBACH, B., L. WEISSBACH, K. WESNER:
Effect of Human Chorionic Gonadotropin on the Dog Seminiferon Tubule, with and without Experimental Unilateral Cryptorchidism.
Urolog. Research 3, 25 (1975).

15. ILLIG, R., S. PLUZNIK, M. BAMBACH, M. ZACHMANN, A. PRADER:
Studies on the Pituitary Responsiveness to Synthetic LHRH in Children.
Acta Paediat. Scand. 62, 93 (1975).

16. ILLIG, R., M. TOLKSDORF, G. MÜRSET, A. PRADER:
LH and FSH Response to Synthetic LHRH in Children and Adolescents with Turner's and Klinefelter's Syndrome.
Helv. Paediat. Acta 30, 221 - 231 (1975).

17. ILLIG, R., E. A. WERDER:
Assessment of Pituitary-Gonadal Function Utilizing LHRH in Children and Adolscents with Cryptorchidism.
Maldescensus Testis, Urban & Schwarzenberg, 89 - 94 (1977).

18. JOB, J.C., P.E. GARNIER, J.L. CHAUSSAIN, G. MILHAUD:
Elevation of Serum Gonadotropins(LH and FSH) after Releasing Hormone (LHRH) Injection in Normal Children and in Patients with Disorders of Puberty.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 473, (1972).

19. JOB, J.C., P.E. GARNIER, J.L. CHAUSSAIN, R. SCHOLLER:
Effect of Synthetic LH-Releasing Hormone on the Release of Gonadotropins in Hypophyso-Gonadal Disorders of Children and Adolescents. 5 Agonadism.
J. Clin. Endocrinol. Metab 38, 1109, (1974).

20. JOB, J.C., P.E. GARNIER, J.L. CHAUSSAIN,
Effect of Synthetic LH-Releasing Hormone on the Release of Gonadotropins in Hypophyso-Gonadal Disorders of Children and Adolescent. 4 Undescended Testes.
J. Pedriat. Vol. 84, 371 (1974).

21. KELCH, R.P., F.A. CONTE, S.L. KAOLAN, M.M. GRUMBACH:
Episodic Secretion of LH in Adolescent Patients with the Syndrome of Gonadal Dysgenesis.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36, 42 (1973).

22. KOCH, H., G. RALF, J. KOBBERLING, A. v.z. MÜHLEN:
Cause and Therapy and Prognosis of the Maldescensus Testis.
Maldescensus Testis, Urban & Schwarzenberg, 155 - 159 (1977).

23. LARON, Z., Z. DICKERMANN, R. PRAGER-LEWIN:
Plasma LH and FSH Response to LRH in Byos with Comensatory Testicular Hypertrophy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 977 (1975).

24. LEE, A., W. HOFFMANN, J. WHITE, R. ENGEL, R. BLIZZARD:
Serum Gonadotropins in Cryptorchidism, An Indicator of Functional Testes.
Am. J. Dis. Chil., Vol. 127, 530 - 532 (1974).

25. LOVRENCIC, M.K., R. BANOVAC, V. OBERITER, M. SEKSO:
Plasma Gonadotropins (LH and FSH) Concentrations in Prepubertal and Pubertal Children upon Stimulation by LH-Releasing Hormone.
Helv. Paediat. Acta. 30, 233 - 239 (1975).

26. MENGEL, W., W.CH. HECKER, P. MORITZ:
The Treatment of the Maldescended Testes under special Consideration of the Moment of Surgical Treatment.
Maldescensus Testis, Urban & Schwarzenberg, 111 - 115 (1977).

27. ROTH, J.C., M.M. GRUMBACH, S.C. KAPLAN:
Effect of Synthetic LHRH on Serum Testosterone and Gonadotropins in Prepubertal, Pubertal and Adult Males.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 680 (1973).

28. SCHÖNBERG, D., E.W. JOEL, E. JETTER, J. BIERICH:
Graded Dose Response of Plasma LH and FSH to Synthetic Gonadotropin Releasing Faktor (LHRH) in Boys and Girls before and after Puberty Onset.
Acta. endo. (Kbh) Suppl. 184 , 25(1974)

29. STUBBE, P., A. v.z. MÜHLEN, P. HEIDEMANN:
Die diagnostische Anwendung von LHRH im Pubertätsalter.
Mschr. Kinderheilk. 123, 100 - 105 (1975).

30. WINTER, S.D., C. FAIMAN:
Pituitary-Gonadal Relations in Male Children and Adolescents.
Pediat. Res. 6, 126 - 135 (1972).

31. WINTER, S.D., S. TARASKA, C. FAIMAN:
The Hormonal Response to HCG-Stimulation in Male Children and Adolescents.
J. Clin. Endocrinol. 34, 348 (1972).

LEBENSLAUF

Am 5. Dezember 1947 wurde ich, Hans-Joachim Zotzmann, als Sohn des Konstrukteurs Horst Zotzmann und seiner Ehefrau Annelore Zotzmann, geb. Zurmühlen, in Liebenau (Niedersachsen) geboren.
Die Grundschule besuchte ich vom 1.4.1954 bis 16.3.1959 in Liebenau, Nürtingen und Kirchheim/Teck. Dort trat ich am 7.4.1959 in das math. naturwiss. Schloßgymnasium ein. Am 9.6.1967 legte ich das Abitur ab.
Im Herbst 1967 folgten eineinhalb Jahre Wehrdienst. Anschließend arbeitete ich drei Monate als Praktikant in einer Maschinenfabrik. Im Wintersemester 1969 begann ich das Studium des Maschinenbaus an der Technischen Universität in Stuttgart, das ich im April 1972 mit dem Vordiplom abschloß.
Zur gleichen Zeit begann ich in Tübingen das Studium der Medizin. Im Sommer 1974 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Mein klinisches Studium verbrachte ich ebenfalls an der Universität Tübingen. Hier legte ich im Sommer 1975 den I. Abschnitt -, im Aug. 1977 den II. Abschnitt - und am 16. Okt. 1978 den III. Teil der ärztlichen Prüfung ab.
Die Approbation als Arzt erhielt ich am 30. Okt. 1978.
Zur Zeit bin ich als Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des Landeskrankenhauses Sigmaringen tätig.